

Artigo de investigação médica no âmbito da dissertação de
Mestrado Integrado em Medicina

**IMPACTO DA TERAPÊUTICA COM TAFAMIDIS
NO ATINGIMENTO CARDIOVASCULAR DA
POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR**

Dulce Sofia Oliveira Pereira

Orientadora:

Dr.^a Patrícia Fernandes Dias de Madureira Rodrigues

Porto 2017

Estudante:

Dulce Sofia Oliveira Pereira

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Número de estudante: 201106303

Email: dulce.sofia1@gmail.com

Orientadora:

Patrícia Fernandes Dias de Madureira Rodrigues

Título profissional: Assistente Hospitalar no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar

Universitário do Porto

Email: pfdrodrigues@gmail.com

Agradecimentos:

À Dr.^a Patrícia Rodrigues, Assistente Hospitalar no Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, pelo apoio incondicional, incentivo e disponibilidade sempre presente para esclarecer qualquer dúvida, nomeadamente no que concerne às metodologias e análise inerentes à investigação clínica.

À minha mãe, por personificar, na minha vida, as palavras amor incondicional e perseverança. Pelo incentivo e disponibilidade permanente, nunca me deixando esquecer os ideais e valores que me subjazem.

**POLINEUROPATIA AMILÓIDOTICA FAMILIAR:
TERAPÊUTICA COM TAFAMIDIS E ATINGIMENTO
CARDIOVASCULAR**

FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY:
TREATMENT WITH TAFAMIDIS AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES

Nota: Este artigo foi elaborado de acordo com as normas da Revista Portuguesa de Cardiologia, com o objetivo de publicação.

Lista de abreviaturas

ETT – Ecocardiograma transtorácico

FSVE - Função sistólica do ventrículo esquerdo

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência Cardíaca

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

ProBNP – Pro-peptídeo natriurético cerebral

TTR – Transtirretina

VE – Ventrículo esquerdo

Resumo

Introdução e objetivos

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada com a mutação Val50Met da transtirretina é endémica em Portugal, caracterizando-se como polineuropatia sensoriomotora e autonómica progressiva. As manifestações cardiovasculares podem acarretar distúrbios do automatismo e condução elétrica cardíaca, miocardiopatia infiltrativa e disfunção autonómica. O tafamidis surgiu há 10 anos como alternativa terapêutica, não tendo sido ainda determinado o seu impacto a nível cardiovascular.

Pretendemos analisar a evolução das manifestações cardiovasculares em doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar medicados com tafamidis, nas vertentes clínicas, eletrocardiográfica, ecocardiográfica e analítica.

Métodos

Estudo observacional, com análise retrospectiva dos registos clínicos e de exames complementares de diagnóstico, de doentes com a mutação Val50Met em estadio 1 de Coutinho, consecutivamente tratados com tafamidis desde 2007.

Resultados

Foram incluídos 104 doentes, 50% do género masculino, idade mediana de 35 anos, com seguimento mediano de 8 anos. O fármaco apresentou bom perfil de segurança, tendo-se verificado progressão da doença em 77% dos casos, 44% com suspensão do fármaco. Em 20% dos doentes registaram-se alterações significativas da condução *de novo*, em média após mais de 4 anos. Eletrocardiograficamente, constatou-se aumento do intervalo PR e da má progressão da onda R nas derivações precordiais. Não houve agravamento significativo dos parâmetros ecocardiográficos nem casos com fisiologia restritiva. Ocorreu aumento dos casos com clínica compatível com insuficiência cardíaca ($p=0.011$), associando-se a maior mortalidade ($p=0.034$).

Conclusões

Na nossa coorte medicada com tafamidis, verificou-se aparente progressão de perturbações da condução e de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, sem fenótipo de evidente miocardiopatia restritiva.

Nº palavras: 249

Palavras-chave: Polineuropatia Amiloidótica Familiar; Tafamidis; Condução elétrica; Insuficiência Cardíaca; Miocardiopatia

Abstract

Introduction and aims

Familial Amyloid Polyneuropathy related to transthyretin Val50Met mutation is endemic in Portugal and leads to a progressive sensorimotor and autonomic polyneuropathy. Cardiovascular manifestations can present as electric conduction system disturbances, infiltrative cardiomyopathy and autonomic dysfunction. Tafamidis arose 10 years ago as an alternative therapy, but its cardiovascular impact has not been determined yet.

We intended to analyze the evolution of cardiovascular manifestations of Familial Amyloid Polyneuropathy in patients treated with tafamidis, in terms of clinical, electrocardiographic, echocardiographic and analytical parameters.

Methods

Observational study with retrospective analysis of the clinical records and exams of patients with Val50Met mutation in stage 1 of Coutinho, consecutively treated with tafamidis since 2007.

Results

We included 104 patients, 50% males, median age of 35 years, during a median follow-up of 8 years. The drug presented a good safety profile, with progression of disease in 77% of the cases, 44% with suspension of tafamidis. Significant *de novo* cardiac conduction abnormalities arose in 20%, after more than 4 years on average. Electrocardiographically, there was an increase in the PR interval and in poor R wave progression in the precordial leads. No significant worsening of echocardiographic parameters and no cases of restrictive physiology were noted. There was an increase in the number of individuals with symptoms suggestive of heart failure ($p=0.011$), associated with higher mortality ($p=0.034$).

Conclusions

In our cohort of tafamidis-treated patients, there was an apparent progression of conduction disturbances and of heart failure with preserved ejection fraction, without an overt restrictive cardiomyopathy phenotype.

Word count: 250

Key-words: Familial Amyloid Polyneuropathy; Tafamidis; Electric conduction, Heart failure, Cardiomyopathy.

Índice

Introdução	11
Métodos	13
Resultados	14
Discussão.....	18
Conclusão	21
Referências bibliográficas	22
Tabelas e Figuras	25

Índice de Tabelas

Tabela 1.....	25
Tabela 2.....	27
Tabela 3.....	28
Tabela 4.....	30
Tabela 5.....	31

Índice de Figuras

Figura 1.....	32
---------------	----

Introdução

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença sistémica, caracterizada pela deposição extracelular de fibrilhas de amiloide, formadas a partir de transtirretina (TTR) mutada (1), uma proteína homotetramérica de transporte plasmático para a tiroxina e vitamina A (esta última através da proteína de ligação do retinol), composta por 127 aminoácidos. Produzida principalmente no fígado (2), mas também no plexo coroideu e epitélio da retina (3), pode dissociar-se da sua forma tetramérica nativa, para se agregar em fibrilhas de amiloide que causam progressiva disfunção em diversos órgãos (1). A amiloidose causada por TTR é a forma mais comum de amiloidose familiar (hereditária), ocorrendo uma mutação pontual no gene da transtirretina no cromossoma 18q12.1, transmitida de forma autossómica dominante, com penetrância variável. Estão descritos mais de 100 polimorfismos que codificam a variante TTR, com 80 mutações confirmadas como patogénicas (4). Uma delas, a ATTR V30M (TTR V50M na nova nomenclatura (5)) é a mais prevalente a nível mundial, sendo que o maior grupo de indivíduos com esta mutação é encontrado no norte de Portugal (Póvoa do Varzim e Vila do Conde), tendo uma incidência estimada de 1:538 (6).

Algumas mutações, tais como Asp18Asn, Val22Ile, Pro24Ser, Ala81Thr, Arg103Ser, manifestam-se sobretudo por miocardiopatia, o que não ocorre na mutação Val50Met (7) (8).

De referir que existe uma outra forma de amiloidose igualmente causada pela TTR, mas na sua forma não mutada (*wild-type*), constituindo uma entidade diferente e que é adquirida (1).

A PAF caracteriza-se como uma polineuropatia sensoriomotora e autonómica progressiva e irreversível (9), podendo ter ainda manifestações gastro-intestinais, nefrológicas, oftalmológicas ou cardiovasculares (1). No que diz respeito a estas últimas, a presença de depósitos de amiloide no coração pode acarretar distúrbios do automatismo e condução cardíaca, miocardiopatia infiltrativa e disfunção autonómica. A idade de início situa-se entre a segunda e nona década de vida, sendo que, na realidade portuguesa, é

tradicionalmente de início precoce (em média aos 33 anos) (1), por oposição, por exemplo à epidemiologia sueca, onde é descrita como de início tardio (em média aos 56 anos) (10). Geralmente é fatal, na sequência de disfunção cardíaca, infecção ou caquexia, podendo causar a morte 7 a 12 anos após o surgimento sintomático (11). Esta heterogeneidade de manifestações clínicas, de idade do início e duração da doença, é reflexa dos diferentes genótipos, mas também dos inúmeros fenótipos possíveis, que nem sempre são uniformes para a mesma mutação pontual, podendo inclusivamente variar dentro da mesma família (1).

Até ao início dos anos 90, o transplante hepático (TH) ortotópico era a única opção e, como tal, *standard*, para o tratamento desta patologia, visto eliminar o principal local de síntese da proteína anómala. Apesar da eficácia comprovada no tratamento da PAF de início precoce, apresenta morbi-mortalidade considerável, constituindo este o principal motivo que conduziu à procura de outras alternativas. Para além disso, o envolvimento ocular e do sistema nervoso central pode progredir, devido à síntese local da TTR mutada (12) (13). Acresce que esta opção terapêutica também não parece prevenir totalmente a progressão da doença, nomeadamente a nível cardíaco, pois a TTR *wild-type* pode continuar a expandir-se nos depósitos já existentes de amilóide no coração, continuando os doentes em risco de desenvolver perturbações da condução ou miocardiopatia (14).

Da investigação farmacoterapêutica para esta doença surgiu o Tafamidis, um fármaco que inibe a dissociação dos tetrâmeros de transtirretina, estabilizando-a e procurando impedir a amiloidogénese (9). Aprovado pela Agência Europeia do Medicamento em 2011, para o tratamento da paramiloidose em doentes adultos no primeiro estadió da doença, constituiu a primeira alternativa plausível ao transplante hepático (1). No entanto, o conhecimento acerca dos efeitos cardíacos a longo prazo dos doentes sob esta terapêutica é escasso. Este trabalho insere-se neste contexto, procurando analisar a evolução da doença do ponto de vista cardíaco nos doentes que estiveram sujeitos ao tratamento com este fármaco, 10 anos depois do início do primeiro ensaio clínico.

Métodos

Estudo observacional, com análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes e respetivos resultados dos exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente eletrocardiogramas, ecocardiogramas transtorácicos, Holter e estudos analíticos (nomeadamente, níveis de proBNP).

Incluímos um total de 104 doentes, seguidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto, 74 dos quais foram incluídos no ensaio clínico que testou tafamidis a partir de 2007 (Fx005) (15) e os primeiros 30 doentes que utilizaram tafamidis quando foi comercializado em Portugal, em 2012. De mencionar que dos 74 doentes que foram inicialmente randomizados para placebo, no estudo Fx005, alguns começaram apenas, posteriormente, a tomar tafamidis, entre 2008 e 2009, no ensaio de extensão (Fx006). Tal foi tido em consideração na análise dos dados, sendo considerada a evolução a partir do momento em que os doentes iniciaram especificamente terapêutica com tafamidis.

Na análise estatística, as variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste *t* e as categóricas utilizando teste χ^2 ou regressão logística. A comparação intra-individual de parâmetros ao longo seguimento foi feita utilizando teste *t paired-sample* para as médias e teste *Wilcoxon signed rank* para proporções. A análise multivariada foi realizada usando regressão logística. A análise foi efetuada com o software SPSS®, versão 23, sendo considerado $p < 0.05$ para significância estatística.

Resultados

Descrição da amostra:

Incluimos um total de 104 doentes, 50% do género masculino, com idade mediana de 35 anos (IQR 30-40) quando começaram o fármaco (Tabela 1). O tempo mediano de seguimento foi de 91.5 meses (IQR 52-110). Todos eram portadores da mutação TTR V50M.

Quando iniciaram tafamidis, a duração de sintomas da doença era, em média, de 2.8 ± 2.7 anos. Os primeiros sintomas da doença foram de neuropatia em 78% dos casos, mais acentuada nos membros inferiores; 11% tiveram inicialmente sintomas gastrointestinais; 5% emagrecimento; 2% disfunção sexual. As perturbações do ritmo ou condução foram o primeiro sintoma em 2%, e os sintomas urológicos, também em 2%. Nenhum dos casos começou por apresentar-se com miocardiopatia/IC, sintomas oftalmológicos ou renais. Durante o seguimento, registaram-se, cumulativamente, sintomas cardiovasculares em 64% dos doentes.

Os doentes tomaram tafamidis em média durante 58 ± 38 meses e 77% (n=80) notaram algum agravamento dos sintomas durante o tratamento, em média 35 ± 27 meses depois do início do tratamento. Registaram-se efeitos adversos do fármaco em 6.7% dos casos (n=7), em todos eles não fatais.

O fármaco foi suspenso em 46 doentes (44%), na maioria dos casos por ausência de eficácia. Desses doentes, 29 fizeram transplante hepático e 17 entraram em outros ensaios clínicos, nomeadamente ALN-TTR01/ ALN-TTR02 (16), bem como ISIS-TTRRx (17).

Nos doentes posteriormente submetidos a transplante hepático, este foi realizado em média 30 ± 24 meses depois do início do tafamidis. Dos doentes submetidos a transplante, 38% sofreram uma complicação não fatal e 2 faleceram, embora as mortes não tenham sido atribuídas ao transplante. Destes doentes transplantados, 62% tiveram agravamento clínico durante o seguimento, nomeadamente do ponto de vista neurológico, sendo o tempo médio decorrido até o mesmo de 40 ± 29 meses - significativamente maior do que o tempo

decorrido desde o início de tafamidis até agravamento clínico. Porém, importa considerar que estas não são duas populações independentes e com características idênticas (embora em princípio em desfavor para o transplante). Verificaram-se alterações significativas da condução após o transplante em 5 doentes.

Outcomes primários - atingimento cardiovascular em doentes sob tafamidis

- Alterações de ritmo e condução:

Em 29 doentes identificaram-se alterações significativas da condução (definidas como bloqueio aurículo-ventricular de 2º grau Mobitz II ou de 3º grau, doença do nó sinusal sintomática, síndrome bradi-taqui ou outra indicação geral para pacemaker, documentação de pulsação inferior a 50 bpm com sintomas, ou >1% de *pacing* auricular ou ventricular nos doentes portadores de pacemaker); 8 destes já apresentavam estas alterações quando começaram tafamidis, os restantes desenvolveram-nas, em média, 4 anos e meio depois. Destes 29 doentes, 90% (n=26) tinham pacemaker. A idade relacionou-se com o desenvolvimento destas alterações significativas da condução, não se encontrando relação independente com o género ou com a duração de sintomas.

Na amostra total, 54 doentes tinham pacemaker, todos eles de dupla câmara, na maioria dos casos implantado “profilaticamente” (em consideração para transplante hepático) – Figura 1 –, tendo-se verificado dependência de pacemaker em 5 doentes, com tempo mediano de 1 ano (IQR 0.5-10.5) desde implantação até dependência do dispositivo (apenas 1 destes doentes tinha tido implantação profilática). Em 3 doentes foram documentadas complicações relacionadas com o pacemaker (infecção local ou hematoma significativo).

Apenas 4 doentes apresentaram taquicardia supraventricular, 2 dos quais sob a forma de fibrilhação/ flutter auricular (Tabela 2). Não se documentaram casos de taquicardia ventricular sustentada ou que motivassem intervenção terapêutica específica.

Entre o início do tratamento e a última avaliação, verificou-se um aumento significativo do intervalo PR e da má progressão da onda R nas derivações precordiais, não se verificando alteração significativa dos restantes parâmetros eletrocardiográficos analisados (Tabela 2).

- Insuficiência cardíaca / miocardiopatia restritiva:

Inicialmente, apenas 3 doentes apresentavam diagnóstico de possível IC (sintomas compatíveis e existência de alguma alteração ecocardiográfica ou proBNP elevado), número que aumentou para 20 ao longo do seguimento (IC com fração de ejeção preservada e classe II NYHA na grande maioria dos casos – Tabela 3).

Na avaliação inicial, 2 doentes apresentavam compromisso da função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE), um deles também com disfunção sistólica do ventrículo direito.

Existia um aumento da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE) em 10% dos casos (n=9). Foi documentada hipertensão arterial (HTA) em 16 doentes ao longo do seguimento, mas só em 3 casos co-existia com aumento da espessura das paredes do VE.

Apenas um caso reunia critérios evidentes para disfunção diastólica, mas em nenhum caso se detetou fisiologia restritiva.

Observámos uma relação entre o desenvolvimento de IC, a duração de sintomas e a idade quando começaram a tomar tafamidis; uma relação *borderline* com a HTA, e ausência de associação com género e com agravamento dos sintomas neurológicos. Apenas a idade foi um preditor independente de IC ($p<0.001$).

Não se verificou um agravamento significativo dos parâmetros ecocardiográficos durante o seguimento, mas dados comparativos só estavam disponíveis em 58 casos (Tabela 3).

Ao longo dos 10 anos de seguimento, verificou-se um aumento significativo dos casos com clínica compatível com IC ($p=0.011$; Tabela 4) e aumento dos níveis médios de proBNP, embora sem atingir significado estatístico (Tabela 5).

Detetámos uma associação linear significativa independente entre os níveis de proBNP decorridos 4 anos e a idade; uma relação não-independente entre proBNP e HTA ou duração de sintomas; não se identificando associação com género, alterações significativas da condução elétrica e com implantação de pacemaker.

- Mortalidade global:

Durante o seguimento, 8 doentes morreram, com idade média de 46 ± 12 anos; 4 eram mulheres (50%) e 4 tinham parado o fármaco (2 destes fizeram transplante hepático e morreram 5 e 3 anos depois, respetivamente).

A mortalidade associou-se com a existência de insuficiência cardíaca ($p=0.034$). Não encontramos associação entre mortalidade e idade, género, proBNP, alterações significativas da condução ou ser portador de pacemaker.

Discussão

No nosso conhecimento atual, este é o trabalho com maior número de doentes com enfoque nas manifestações cardíacas de PAF em doentes com mutação Val50Met medicados com tafamidis.

No que concerne as alterações eletrocardiográficas, na nossa coorte foi encontrado um aumento significativo do intervalo PR (no entanto, a mediana não chegou a atingir $PR > 200\text{ms}$), bem como má progressão da onda R nas derivações precordiais.

A baixa voltagem do complexo QRS associada a um padrão de pseudo-enfarte (8), que se traduz como ondas Q sobretudo nas derivações inferiores e V1-V3, presumivelmente resultado da deposição de amiloide na parede anterobasal e septal do ventrículo esquerdo (7), é outra alteração que tem sido amplamente descrita. Na nossa população, verificámos que com o decorrer dos anos ocorria diminuição da voltagem máxima nas derivações dos membros inferiores, bem como a ocorrência de ondas Q patológicas, mas sem diferença estatisticamente significativa. Tal poder-se-á correlacionar com o facto de não termos identificado casos evidentes de miocardiopatia restritiva.

A maioria dos doentes incluídos no estudo encontravam-se em ritmo sinusal e 2 dos indivíduos estudados (portanto, aproximadamente 2% da totalidade) desenvolveram fibrilhação auricular, tendo sido já descrito que esta arritmia surge em $<10\%$ dos portadores de TTR mutada (18).

Os distúrbios da condução e arritmias são manifestações comuns do envolvimento cardíaco das amiloidoses sistémicas (19), por infiltração de amiloide no nó sinusal e no sistema de condução auriculo-ventricular (20), podendo ser subestimadas, uma vez que sintomas como tonturas e síncope podem ser atribuídos a hipotensão ortostática (21).

Neste estudo, 28% dos doentes tiveram evidência de alterações significativas da condução, sendo que a maioria as desenvolveu alguns anos após o início da terapêutica com tafamidis. De referir que foi considerada nesta definição uma percentagem de *pacing* auricular e/ou ventricular superior a 1%, o que pode ter sobrestimado a prevalência de

alterações significativas da condução, sobretudo se a programação dos parâmetros de pacemaker não tiver sido otimizada. Na nossa amostra, 54 indivíduos eram portadores de pacemaker, a maioria implantado “profilaticamente”, o que é controverso e carece de investigação adicional.

A nível ecocardiográfico, a amiloidose cardíaca é habitualmente descrita como espessamento simétrico das paredes ventriculares, com aspeto granular do miocárdio e baixas velocidades por Doppler tecidual, reduzido volume ventricular esquerdo, espessamento valvular, dilatação auricular e sinais de elevadas pressões de enchimento, por vezes com derrame pericárdico, derrame pleural e dilatação da veia cava (22), enquadrando-se na descrição de cardiomiopatia restritiva, isto é, de doença do miocárdio com aumento da rigidez parietal, causando elevações da pressão ventricular acompanhadas apenas de pequenos aumentos de volume (23). Contudo, tal fenótipo clássico não foi verificado na nossa amostra: apesar de 10% dos doentes possuírem algum espessamento das paredes do VE, não se demonstrou a existência de padrão restritivo típico em nenhum doente. De acrescentar que a maioria dos doentes apresentava fração de ejeção normal, o que está de acordo com outros estudos (18), sendo que a disfunção sistólica só é evidente em fases avançadas desta miocardiopatia infiltrativa. A ausência de achados característicos de miocardiopatia amiloidótica enquadra-se no facto de descrevermos uma população relativamente jovem com mutação Val50Met em estadio pouco avançado (18).

A medição de marcadores bioquímicos, como proBNP e a troponina, que podem traduzir o envolvimento do miocárdio (24), e a sua relação com a sobrevivência dos doentes, já foi documentada em alguns estudos relativos a amiloidose primária (25). Na nossa análise, encontrámos uma elevação do proBNP ao longo do tempo, mas sem atingir significado estatístico. De enfatizar, que houve, concomitantemente, aumento dos casos com clínica compatível com insuficiência cardíaca ($p=0.011$), durante o seguimento, associando-se a maior mortalidade. Atendendo à ausência de dados sobre níveis de troponina na maioria dos doentes, não pudemos analisar este biomarcador.

Por último, será de referir que este estudo apresenta algumas limitações, desde logo o carácter retrospectivo e a ausência de grupo controlo para comparação. No entanto, na atualidade seria eticamente reprovável conduzir um estudo prospetivo com grupo controlo de indivíduos sintomáticos sem tratamento.

Por outro lado, a informação incompleta em alguns doentes, sobretudo relativa aos ecocardiogramas, é outra contingência deste trabalho. O facto de não termos obtido significado estatístico na análise de alguns parâmetros deve ser ponderado neste contexto.

Assim, são necessários mais e maiores estudos sobre os efeitos a longo prazo do tafamidis, nomeadamente no que concerne o aparelho cardiovascular, se possível em comparação com um grupo histórico de controlos ou com doentes submetidos a transplante hepático.

Conclusões

Na nossa coorte, os doentes com PAF com mutação Val50Met tratados com tafamidis tiveram poucos efeitos adversos do fármaco, mas uma proporção significativa evidenciou progressão da doença ao longo destes anos de seguimento. Verificou-se uma progressão de perturbações da condução e de insuficiência cardíaca, embora sem evidente miocardiopatia restritiva. O desenvolvimento de IC, mais do que as perturbações da condução, parece ter impacto prognóstico.

Referências bibliográficas

1. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
2. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79(8):785-792. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
3. Soprano DR, Hebert J, Soprano KJ et al. Demonstration of transthyretin mRNA in the brain and other extrahepatic tissues in the rat. *J Biol Chem* 1985; 260(21):11793-8.
4. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36:4. doi:10.1002/mus.20821.
5. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21(4): 221-4. doi: 10.3109/13506129.2014.964858.
6. Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 2007; 35(1): 116-8. doi:10.1002/mus.20644.
7. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T et al. Familial Transthyretin Amyloidosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al., editors. *GeneReviews – NCBI Bookshelf (Internet)* University of Washington, Seattle; Seattle: 1993 [Updated 2012 Jan 26]. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/tfap.Molecular_Genetics.
8. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10): 1286-1300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
9. Adams D, Suhr OB, Hund E et al. First European consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl1: S14-S26). doi:10.1097/WCO.0000000000000289.

10. Holmgren G, Costa PM, Andersson C et al. Geographical distribution of TTR Met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet* 1994; 31(5):351-354.
11. Adams D, Cauquil C, Theaudin M et al. Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Rev Neurother* 2014; 14(12): 1437-51. doi: 10.1586/14737175.2014.983905.
12. Sandgren O, Kjellgren D, Suhr O. Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(5): 520-4. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01098.
13. Maia L, Magalhães R, Freitas J et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(2): 159-67. doi: 10.1136/jnnp-2014-308107. 2014, Vol. 86, 2.
14. Liepnieks JJ, Zhang LQ, Benson MD. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology* 2010; 75(4): 324-327. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ea15d4.
15. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79(8):785-792. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
16. Coelho T, Adams D, Silva A et al. Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 819-29. doi: 10.1056/NEJMoa1208760.
17. Millns H, Bergemann R, Ackermann E et al. A phase 3 clinical trial with ISIS-TTRRx, a 2nd-generation antisense oligonucleotide targeting transthyretin (TTR), for the treatment of TTR amyloid cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(Suppl 1):P8. doi: 10.1186/1750-1172-10-S1-P8.
18. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 2009; 120(13):1203-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.

19. Ridolfi RL, BuLkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1997; 62(5):677-86.
20. Eriksson A, Eriksson P, Olofsson BO et al. The sinoatrial node familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinico-pathological study of nine cases from northern Sweeden. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984; 402(3): 239-46.
21. Eriksson P, Karp K, Bjerle P et al. Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J* 1984; 51(6). doi: 10.1136/hrt.51.6.658.
22. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B et al. Evaluation and Management of the Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2101-10. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.028.
23. McCarthy RE, Kasper EK. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol* 1998; 21(8):547-52.
24. Suhr OB, Anan I, Backman C et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med* 2008; 263(3):294-301. doi: : 10.1111/j.1365-2796.2007.01888.x.
25. Palladini G, Campana C, Klersy C et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107(19): 2440-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2.

Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da população

Idade no início do tratamento; mediana (IQR)	35 (30-40)
Género masculino; n (%)	52 (50%)
Anos com sintomas no início do tratamento; média \pm DP	2.8 \pm 2.7
Meses sob tafamidis; média \pm DP	58 \pm 38
Agravamento clínico sob tafamidis; n (%)	80 (77%)
Transplante hepático após tafamidis; n (%)	29 (28%)
Outro ensaio clínico após tafamidis; n (%)	17 (16%)
Estadio 1 PND* inicial	100%
Estadio 1 PND* no final do seguimento	73%
Índice Karnofsky inicial; média \pm DP	85.2 \pm 9.5
Índice Karnofsky no final do seguimento; média \pm DP	84.7 \pm 8.7
Sintomas cardiovasculares; n (%)	29 (28%); 67 (64%)
Sintomas neurológicos; n (%)	99 (95%); 103 (99%)
Sintomas gastrointestinais; n (%)	68; 82 (79%)
Sintomas urológicos; n (%)	49 (47%); 70 (67%)
Alterações oftalmológicas; n (%)	11 (11%); 34 (33%)
Alterações renais; n (%)	16 (15%); 26 (25%)
Alterações significativas da condução; n (%)	8 (8%); 29 (28%)
Pacemaker	23 (22%); 54 (52%)
Fibrilhação/ flutter auricular; n (%)	2 (2%)
Outras arritmias supraventriculares	2 (2%)

Disritmias ventriculares	1 (1%)
Insuficiência cardíaca	3 (3%); 20 (19%)
Morte	8 (8%)

Alguns parâmetros são apresentados na *baseline* antes do início de tratamento com tafamidis e cumulativamente, durante o seguimento (estando separados por ponto e vírgula).

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas com distribuição normal, e como mediana e intervalo entre quartil 25 e 79 (IQR, *interquartile range*) para as que não apresentavam distribuição normal; e como n (número de indivíduos) e % (percentagem) para as variáveis categóricas.

**Estadio PND: score de polineuropatia (Polyneuropathy Disability Scoring System).*

Tabela 2 – Alterações eletrocardiográficas durante o seguimento

	Inicial	2	4	6	8	10	p
Intervalo PR (ms); média ± DP	172 ± 35	178 ± 42	178 ± 50	177 ± 41	180 ± 46	178 ± 48	0.002
Intervalo QRS (ms); média ± DP	101 ± 22	100 ± 22	102 ± 20	100 ± 18	101 ± 17	99 ± 14	0.305
Índice Sokolow (mV); média ± DP	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.7	1.9 ± 0.9	0.356
Voltagem máxima derivações dos membros (mV); média ± DP	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.090
BAV 2º grau Mobitz I; n/total	1/63	1/79	1/80	1/53	0/48	0/25	0.317
BAV alto grau (2º grau Mobitz II, 2:1 ou BAV completo); n/total	1/63	1/79	0/80	0/53	0/48	0/25	1
BCRE; n/total	0/63	0/79	1/80	1/53	1/48	0/25	0.317
Ondas Q de pseudoenfarte; n/total	3/63	4/79	4/80	2/53	2/48	0/25	0.317
Alterações da repolarização; n/total	13/63	17/79	21/80	11/53	8/48	5/25	0.317
Má progressão onda R nas precordiais; n/total	15/63	25/79	30/80	22/53	22/48	8/25	0.020

Caracterização das alterações eletrocardiográficas, durante o seguimento. A última coluna contém a comparação entre as médias ou proporções iniciais (*baseline*) e aos 6 anos, utilizando paired-sample t test ou Wilcoxon signed rank test, respetivamente.

Legenda: BAV – bloqueio auriculo-ventricular. BCRE – bloqueio completo de ramo esquerdo. DP- desvio padrão.

Tabela 3 – Avaliação ecocardiográfica

<i>Parâmetros ecocardiográficos</i>	ETT inicial	2º ETT
Espessura máxima paredes VE (mm)	10.0 ± 1.4	9.9 ± 1.7
Espessura aumentada das paredes VE (n/total)	9/91	3/58
Espessura aumentada das paredes VD (n/total)	1/91	0/58
Diâmetro telediastólico VE (mm)	42±9	44±5
Dilatação VE (n/total)	1/91	2/58
Dilatação VD (n/total)	0/91	0/58
FSVE (n/total)		
Normal	89/91	57/58
Compromisso ligeiro	1/91	0/58
Compromisso moderado	0/91	0/58
Compromisso severo	1/91	1/58
Compromisso da FSVD (n/total)	1/91	0/58
Valvulopatia significativa (n/total)	1/91	2/58
Dilatação AE (n/total)	6/91	2/58
E/A	1.3 ± 0.4	
E/E' médio	6.6 ± 2.1	
Velocidade S' VE media (cm/s)	9.0 ±1.4	
Aparência granular das paredes VE (n/total)	2/91	13/58
PSAP (mmHg)	20.6 ± 5.6	
VCI dilatada e/ou redução da variabilidade inspiratória (n/total)	0/91	0/58
Derrame pericárdico (n/total)	1/91	0/58

As variáveis contínuas apresentam-se com o valor médio ± desvio padrão. Alguns parâmetros de função diastólica não se encontram preenchidos, porque não se encontravam

disponíveis nos relatórios do 2º ecocardiograma. Entre o ecocardiograma (ETT) inicial (*baseline*) e o 2º decorreram em média 53 ± 19 meses.

Legenda: VE- ventrículo esquerdo. VD – ventrículo direito. FSVE – função sistólica ventricular esquerda. FSVD – função sistólica ventricular direita. AE – aurícula esquerda. PSAP- pressão sistólica na artéria pulmonar. VCI – veia cava inferior.

Tabela 4– Classificação de sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca durante o seguimento

	Baseline	2 anos	4 anos	6 anos	8 anos	10 anos
Ausência de sintomas de IC	98/104	95/101	89/97	58/64	50/61	30/38
NYHA II	6/104	4/101	5/97	6/64	10/61	7/38
NYHA III	0/104	1/101	1/97	0/64	1/61	0/38
NYHA IV	0/104	1/101	2/97	0/64	9/61	1/38

Legenda: IC – Insuficiência cardíaca. NYHA – Classificação da New York Heart Association.

Tabela 5 – Valores de proBNP durante o seguimento

Baseline	2 anos	4 anos	6 anos	8 anos	10 anos
185 ± 365	234 ± 724	379 ± 1828	334 ± 1067	401 ± 1581	423 ± 1645

Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão (DP).

Figuras

Figura 1 – Indicação para implantação de pacemaker



Distribuição dos doentes portadores de pacemaker de acordo com as indicações para implantação (nº de doentes).